

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

552463

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年10月21日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/089968 A1

(51) 国際特許分類7:

C07H 19/067

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/005109

(22) 国際出願日:

2004年4月9日 (09.04.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-106849 2003年4月10日 (10.04.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): セントラル硝子株式会社 (CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒7550001 山口県宇部市大字沖宇部 5253番地 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石井 章央 (ISHI, Akihiro) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 大塚 隆史 (OOTSUKA, Takashi) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 金井 正富 (KANAI, Masatomi) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 栗山 克 (KURIYAMA, Yokusu) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 安本 学 (YASUMOTO, Manabu) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 伊野 宮 憲人 (INOMIYA, Kenjin) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県

川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 植田 浩司 (UEDA, Koji) [JP/JP]; 〒3501151 埼玉県川越市今福中台 2805番地 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 橋本 剛, 外 (HASHIMOTO, Takeshi et al.); 〒1040044 東京都中央区明石町 1番 29号 被済会ビル SHIGA内外国特許事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 2'-DEOXY-2'-FLUOROURIDINE

(54) 発明の名称: 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの製造方法

(57) Abstract: 1- β -D-Arabinofuranosyluracil in a 3',5'-hydroxy-protected form is reacted with a trifluoromethanesulfonylating agent in the presence of an organic base to convert it into a 2'-triflate form, and this compound is reacted with a fluorinating agent comprising "a salt or complex comprising an organic base and hydrofluoric acid" to produce 2'-deoxy-2'-fluorouridine in a 3',5'-hydroxy-protected form. An agent for eliminating the protective groups is further caused to act on the protected compound to obtain 2'-deoxy-2'-fluorouridine. The 2'-deoxy-2'-fluorouridine obtained can be efficiently purified by temporarily converting it into a 3',5'-diacetyl form, recrystallizing the 3',5'-diacetyl form, and then deacetylating it. Thus, high-purity 2'-deoxy-2'-fluorouridine can be produced.

(57) 要約: 1- β -D-アラビノフラノシリルウラシルの 3', 5'-水酸基保護体を有機塩基の存在下、トリフルオロメタノスルホニル化剤と反応させ、2'-トリフレート体に変換し、次いで「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」によるフッ素化剤と反応させることにより、2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-水酸基保護体を製造できる。さらに脱保護化剤を作用させることによって 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンが得られる。得られた 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンは、一旦 3', 5'-ジアセチル体に変換し、該 3', 5'-ジアセチル体を再結晶した後、脱アセチル化することにより、高純度の 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンへと効率よく精製することができる。

WO 2004/089968 A1

明細書

2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの製造方法

5 発明の背景

本発明は医薬の重要な中間体である 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの製造方法に関する。

本発明で対象とする 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンは医薬の重要な中間体である。従来の製造方法は次の二つに大別でき、代表的な文献を引用する。

(1) 2, 2' - アンヒドロウリジンをフッ化水素酸で開環フッ素化する方法 (非特許文献 1 (J. Org. Chem. (米国), 1964 年, 第 29 卷, 第 3 号, p. 558 - 564) 参照)。

(2) 1 - β - D - アラビノフラノシリウラシルの 3', 5' - 水酸基保護体を DAST ((C₂H₅)₂N₊ S F₃⁻) で脱ヒドロキシフッ素化する方法 (非特許文献 2 (Chem. Pharm. Bull. (日本), 1994 年, 第 42 卷, 第 3 号, p. 595 - 598) 参照)。

また本発明に関連する技術として、2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシンおよび 2' - デオキシ - 2' - フルオログアノシンの合成において、それぞれ対応する 9 - β - D - アラビノフラノシリルアデニンの 3', 5' - 水酸基保護体および N² - イソブチリル - 9 - β - D - アラビノフラノシリルグアニンの 3', 5' - 水酸基保護体を水素化ナトリウムの存在下、トリフルオロメタンスルホニルクロライドと反応されることにより、それぞれ対応する 2' - トリフレート体に変換し、次いでテトラブチルアンモニウムフルオライド (TBAF) と反応させる方法が開示されている (非特許文献 3 (Tetrahedron Lett. (英國), 1977 年, 第 18 卷, 第 15 号, p. 12

91-1294)、非特許文献4 (Chem. Pharm. Bull. (日本), 1981年, 第29巻, 第4号, p. 1034-1038)、非特許文献5 (J. Carbohyd. Nucl. Nucl. (英国), 1980年, 第7巻, 第2号, p. 131-140)、非特許文献6 (Chem. Pharm. Bull. (日本), 1981年, 第29巻, 第11号, p. 3281-3285) 参照)。

非特許文献1に開示された、2' - デオキシー-2' - フルオロウリジンの製造方法では、腐食性が強いフッ化水素酸を高温下で過剰に用いて反応を行うため、反応器の材質に大幅な制限があった。また基質を反応溶媒で高度に希釈するため生産性が悪く、反応收率自体も低いものであった。さらに工業的な観点から見た場合、大量の取り扱いが困難なフッ化水素酸を使用し、また得られた生成物の精製にはカラムクロマトグラフィーを必要とするため、工業的な製造方法とは言い難いものであった。

一方、非特許文献2の製造方法では、工業的に高価で且つ大量の取り扱いに問題のある特殊なフッ素化剤を使用する必要があり、反応收率も中程度で、工業的な製造方法とは言い難いものであった。

また非特許文献3～6に開示された、2' - デオキシー-2' - フルオロアデノシンまたは2' - デオキシー-2' - フルオログアノシンの合成方法は、ごく低い收率でしか、目的物を与えるなかった。

非特許文献3～6に開示されている、2' - トリフレート体をフッ素化し、2' - デオキシー-2' - フルオロアデノシンもしくは2' - デオキシー-2' - フルオログアノシンを得る反応は、フッ素アニオン (F^-) による求核的な S_N2 置換反応と考えられるが、この反応においては副反応として「トリフレート基 ($CF_3SO_3^-$ 基) の脱離反応」が競合して起こり、1' 位炭素と2' 位炭素が二重結合で結ばれた化合物を副生する。上記の非特許文献3における低收率の原因もこの副

反応に由来する。これはフッ素アニオン (F^-) による求核的な S_N2 置換反応に内在する本質的な問題であり、同様の問題は本発明の目的化合物 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの製造にも当てはまる。

5 このように 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンを工業的に有利に製造する方法が強く望まれていた。

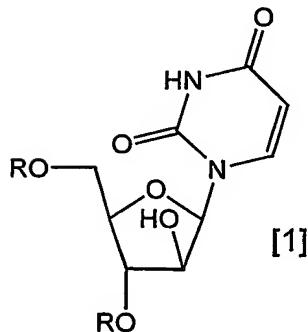
さらに、本願発明における最終目的化合物である 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンは水溶性で且つ難結晶性の化合物であるため、高純度な白色結晶性粉末として回収率良く精製するには、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要とし(非特許文献 1、非特許文献 2)、精製操作に負荷がかかるものであった。再結晶精製のように簡便な精製操作で高純度な白色結晶性粉末として回収率良く精製できる方法は未だ報告されていない。このように 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの工業的な精製方法も強く望まれていた。

15 発明の要約

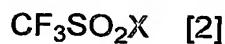
本発明の目的は、医薬の重要な中間体である 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの工業的な製造方法を提供することにある。

本発明のもう 1 つの目的は、2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの前駆体である 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 20 5' - 水酸基保護体の工業的な製造方法を提供することにある。

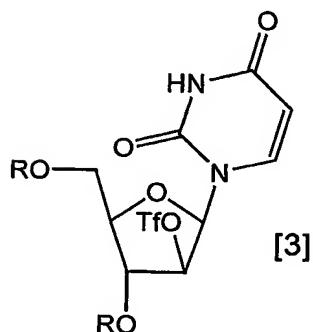
本発明は、式 [1]



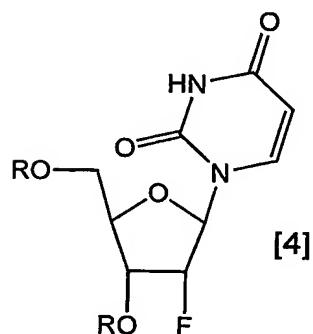
[式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの3', 5'-水酸基保護体を有機塩基の存在下、式[2]



5 [式中、XはF原子、Cl原子または CF_3SO_2 基を表す]で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応させることにより、式[3]



10 [式中、Rは水酸基の保護基を表し、Tfは CF_3SO_2 基を表す]で示される2'-トリフレート体に変換し、次いで「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤と反応させることにより、式[4]



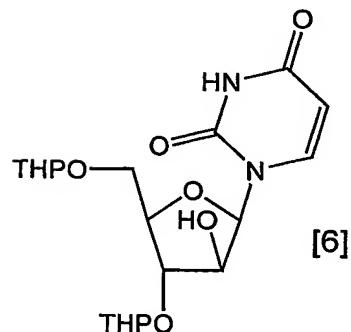
15 [式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3', 5'-水酸基保護体を製造する第1方法を提供する。

上記の第1方法は第2方法であってもよい。第2方法は、式[2]

で示される上記のトリフルオロメタンスルホニル化剤が式 [5] で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤である以外は、第 1 方法と同一である。

$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$ [5]

5 さらに、上記の第 1 方法は第 3 方法であってもよい。第 3 方法においては、式 [6]

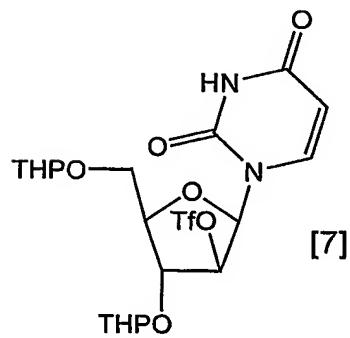


[式中、THP はテトラヒドロピラニル基を表す] で示される $1-\beta$ -D-アラビノフランノシルウラシルの 3', 5' - 水酸基保護体をトリ

10 エチルアミンの存在下、式 [5]

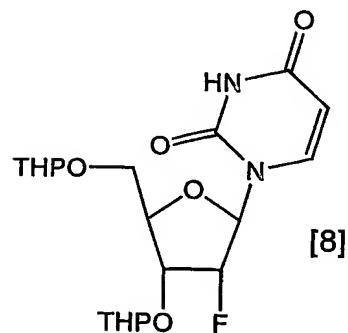
$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$ [5]

で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応させることにより、式 [7]



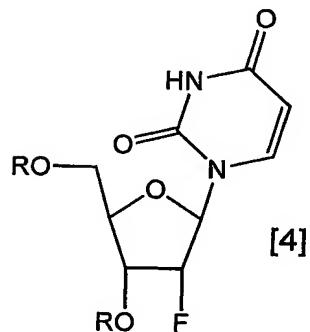
15 [式中、THP はテトラヒドロピラニル基を表し、Tf は CF_3SO_2 基を表す] で示される 2' - トリフレート体に変換し、次いで「トリエチルアミンとフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ

素化剤と反応させることにより、式 [8]

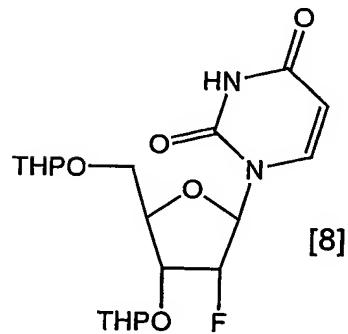


[式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表す]で示される2' - デオキシ-2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保護体が製造
5 される。

また本発明は、上記の第1～第3方法の何れかにより製造された、
式 [4]

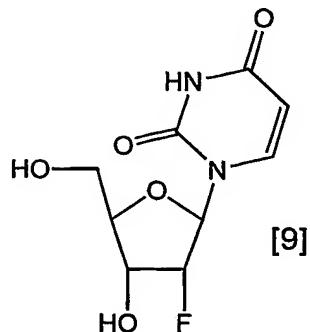


[式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される2' - デオキシ-2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保護体、または式 [8]
10



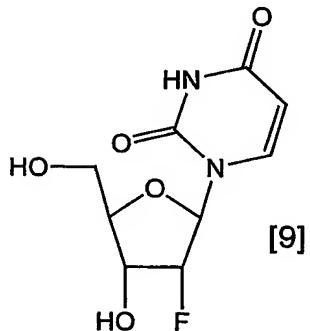
[式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表す]で示される2' -

デオキシー 2' -フルオロウリジンの 3', 5' -水酸基保護体を脱保護化剤と反応させることにより、式 [9]

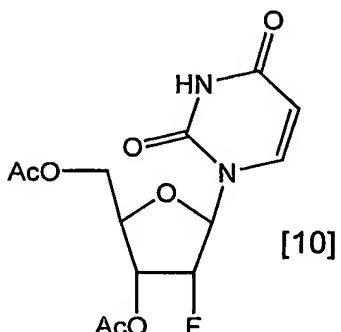


で示される 2' -デオキシー 2' -フルオロウリジンを製造する第 4
5 方法を提供する。

また本発明は、式 [9]



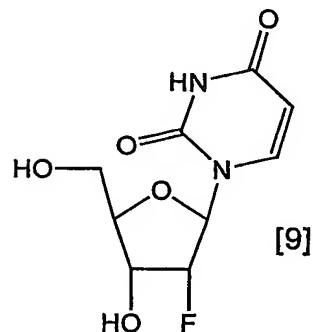
で示される 2' -デオキシー 2' -フルオロウリジンを有機塩基の存
在下、アセチル化剤と反応させることにより、式 [10]



10

[式中、Ac はアセチル基を表す] で示される 2' -デオキシー 2' -フルオロウリジンの 3', 5' -ジアセチル体に変換し、次いで該 2'

ーデオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体を再結晶精製し、さらに脱アセチル化剤と反応させることから成る、式[9]



で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンを精製するため
5 の第 5 方法を提供する。

第 5 方法は第 6 方法であってもよい。第 6 方法は、式 [9] で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンが第 4 方法により製造されたものであること以外は、第 5 方法と同一である。

詳細な説明

10 本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意検討を行った結果、本発明で対象とする 1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの 3', 5',
一水酸基保護体を基質とした場合に、目的とする 2' 位でのトリフルオロメタンスルホニル化、および引き続く 2' 位でのフッ素アニオン
(F⁻) による求核的な S_N2 置換反応が、特定の条件下、良好に進行
15 することを明らかにした。

本発明の特に重要な点は、2' - トリフレート体のフッ素化工程におけるフッ素化剤として、「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」を用いることにある。

前記のように、フッ素アニオン (F⁻) による求核的な S_N2 置換反
20 応においては、副反応としてトリフレート基 (C₂F₅SO₃⁻ 基) の脱離
反応が競合する。しかし本発明者らは、この脱離反応が、上記の非特
許文献 3 ~ 6 で使用された強塩基性のフッ素化剤であるテトラブチル

アンモニウムフルオライド (TBAF) を、フッ素アニオン (F^-) の求核性が比較的高く且つ塩基性の弱いフッ素化剤である、「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」に代えることにより、高度に抑制できることを明らかにした。

5 さらに本発明者らは、このフッ素化剤として、「ピリジンまたはトリエチルアミンとフッ化水素酸からなる、塩または錯体」が特に好ましいことを見出した。

特に、工業的に安価に市販されており且つ取り扱いが比較的安全な、「トリエチルアミン 1 モルとフッ化水素酸 3 モルからなる錯体 ($(C_2H_5)_3N \cdot 3HF$)」および、「ピリジン約 30% (約 10 モル%) とフッ化水素酸約 70% (約 90 モル%) からなる錯体 (商品名: ~10 モル% $C_6H_5N \cdot \sim 90$ モル% HF)」が好適に使用できることを明らかにした。

15 特にトリエチルアミン 1 モルとフッ化水素酸 3 モルからなる錯体 ($(C_2H_5)_3N \cdot 3HF$) はガラス製反応容器を使用しても失透や腐食等の問題が起こらないため、反応容器の材質の点からも特に有利である。

従来の技術 (非特許文献 3 ~ 6) における 2' - デオキシー 2' - フルオロアデノシンおよび 2' - デオキシー 2' - フルオログアノシンの合成では、何れもフッ素化剤としてテトラブチルアンモニウムフルオライド (TBAF) が用いられていた。この場合、過剰に使用した TBAF や、水との後処理操作で生成するテトラブチルアンモニウムヒドロキシド ($(n-Bu)_4NOH$) を生成物から選択的に取り除くことは一般的に難しい。ところが上記のフッ素化剤を使用した場合には、水洗等の簡単な精製操作で過剰に使用したフッ素化剤を生成物から選択的に取り除くことができ、工業的な生産時における大幅な操作性の向上が達成された。

さらに、本発明においては、2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの製造における3'位および5'位の水酸基の保護化剤に関する、新たな知見が得られた。

3'位および5'位の水酸基の保護化剤としては、2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシンおよび2' - デオキシー 2' - フルオログアノシンの合成における脱保護化工程において、3'位および5'位の水酸基の保護基はテトラヒドロフラニル基 (THF基) の方がテトラヒドロピラニル基 (THP基) よりも優れていることが開示されている (非特許文献4、非特許文献5)。しかしながらテトラヒドロフラニル基 (THF基) の保護化剤である2, 3-ジヒドロフランは、テトラヒドロピラニル基 (THP基) の保護化剤である3, 4-ジヒドロ-2H-ピランに比べて沸点が低いため (54°C v.s. 86°C) 取り扱いが困難で、さらに工業的により高価である。

ところが本発明で対象とする2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの製造においては、3'位および5'位の水酸基の保護基がテトラヒドロピラニル基 (THP基) であっても脱保護化工程が良好に進行することが明らかになった。

このTHP基を保護基として用いた場合に中間体として生成する、式 [7] で示される「3'位および5'位の水酸基がテトラヒドロピラニル基 (THP基) で保護された2' - トリフレート体」は新規化合物であり、2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの工業的な製造方法における好適な中間体である。

さらに本発明においては、1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの3', 5' - 水酸基保護体の2'位水酸基のトリフルオロメタンスルホニル化反応において、トリフルオロメタンスルホニルフルオライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$) が好適に使用できることを明らかにした。

2'位水酸基に対するトリフルオロメタンスルホニル化剤としては、

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($(CF_3SO_2)_2O$) を使用しても反応は進行するが、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($(CF_3SO_2)_2O$) は二つのトリフルオロメタンスルホニル基 (CF_3SO_2 基) を持つが、反応に利用されるのは一つであり、残りはトリフレート基 ($CF_3SO_3^-$ 基) の形で脱離基として働く。従って原子経済性の観点から言えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($(CF_3SO_2)_2O$) の使用は必ずしも効率的ではない。

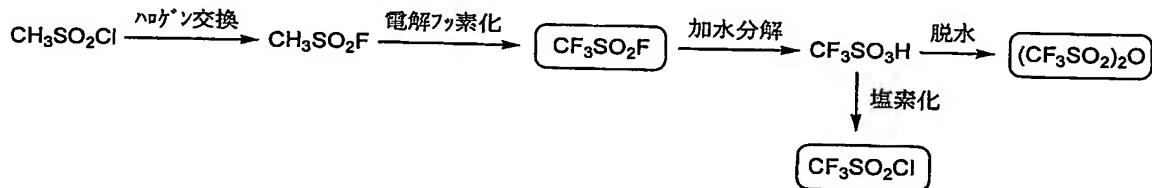
また、トリフルオロメタンスルホニルクロライド (CF_3SO_2Cl) を使用しても反応は進行するが、2' - デオキシ - 2' - フルオログアノシンの合成において、反応の進行に伴い副生する塩素アニオン (Cl^-) が、生成物である 2' - トリフレート体と反応系中で引き続き置換反応を起こし、2' 位に塩素原子が置換した副生成物を与えることが開示されている（非特許文献 6）。塩素アニオン (Cl^-) の求核性はフッ素アニオン (F^-) の求核性よりも格段に高いため重大な副反応になる。従ってトリフルオロメタンスルホニルクロライド (CF_3SO_2Cl) の使用も制限される。

一連のトリフルオロメタンスルホン酸誘導体の工業的な製造方法をスキーム 1 に示す。このフローの中で、トリフルオロメタンスルホニルフルオライド (CF_3SO_2F) はより上流に位置しており、トリフルオロメタンスルホニルフルオライド (CF_3SO_2F) を使用することが工業的には最も有利である。

このような背景を踏まえて銳意検討を行った結果、本発明で対象とする 1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの 3', 5' - 水酸基保護体のトリフルオロメタンスルホニル化において、トリフルオロメタンスルホニルフルオライド (CF_3SO_2F) を使用しても反応が良好に進行することが見出された。この結果、上記の問題点、つまり (1) トリフルオロメタンスルホニル基 (CF_3SO_2 基) の利用率の低さ、

(2) 2' 位に塩素原子が置換した化合物の副生、を本質的に回避できることとなった。また、このトリフルオロメタンスルホニル化反応には、塩基を共存させる必要があるが、塩基としては、工業的に高価で且つ発火の危険性がある水素化ナトリウムを使用する必要がなく、
5 工業的に安価で且つ取り扱いが安全なピリジンやトリエチルアミン等の有機塩基を使用することが可能である。

スキーム 1



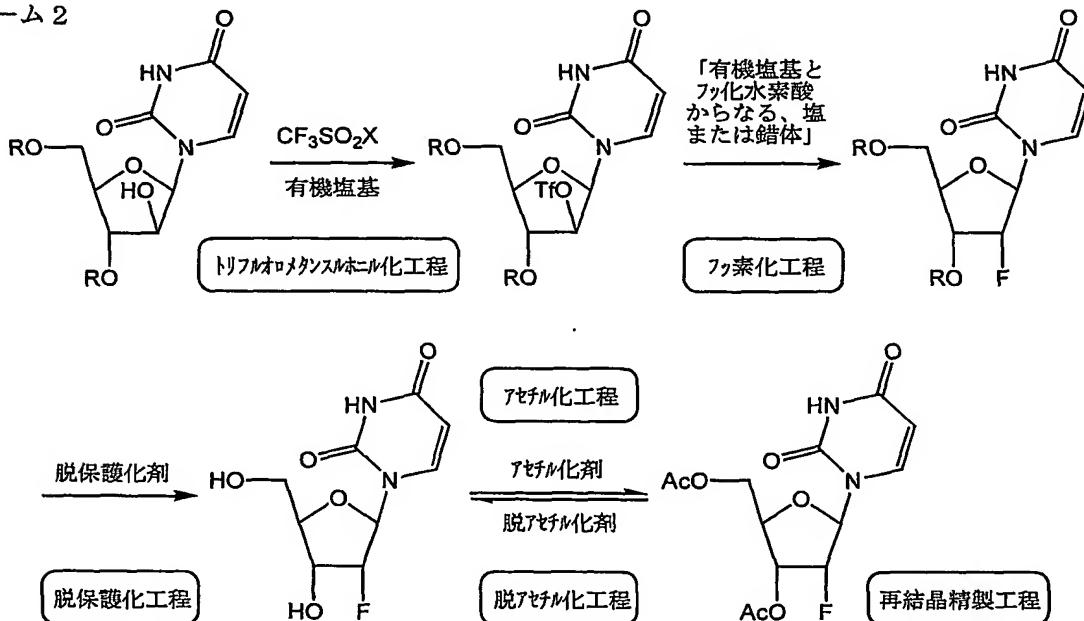
さらに本発明者らは、得られた 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの新規な精製方法を見出した。すなわち、2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体の易結晶性に着目し、
10 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの低純度品を一度 3', 5' - ジアセチル体に誘導し、この 3', 5' - ジアセチル体を再結晶精製することにより純度を高め、再び脱アセチル化することにより高純度の 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンに精製できることを明らかにした。
15 このようにして得られた 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンはアモルファスにはならず、高純度な白色結晶性粉末として收率良く回収できる。このように、カラムクロマトグラフィーによる精製のような負荷のかかる精製方法を回避しつつ、高純度な白色結晶性粉末として 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンが得られることを明らかにした。
20

最後に本発明の製造方法は各反応工程ともに選択性が高く分離の難しい不純物を殆ど副生しないことから、第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程と第二工程のフッ素化工程をワンポットの反応として行うことができ、また第三工程の脱保護化工程と第四工程のアセ

チル化工程をワンポットの反応として行うこともでき、2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンを工業的に製造するための極めて有用な方法である。

以下、本発明の2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの製造方法について詳細に説明する。本発明はスキーム2で示されるように、(1) トリフルオロメタンスルホニル化工程、(2) フッ素化工程、(3) 脱保護化工程、(4) アセチル化工程、(5) 再結晶精製工程、(6) 脱アセチル化工程の六つの製造工程からなる。

スキーム2



10 まず、第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程について詳細に説明する。第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程は、式[1]で示される1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの3', 5' - 一水酸基保護体を有機塩基の存在下、式[2]で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応させることにより達する。

15 出発原料である式[1]で示される1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの3', 5' - 一水酸基保護体のRとしては、トリチル基(トリフェニルメチル基)、テトラヒドロピラニル基(THP基)、テトラ

ヒドロフラニル基 (THF 基) 等が挙げられる。その中でもテトラヒドロピラニル基 (THP 基) およびテトラヒドロフラニル基 (THF 基) が好ましく、特にテトラヒドロピラニル基 (THP 基) がより好ましい。式 [1] で示される化合物は非特許文献 2 および, K h i m.

5 G e t e r o t s i k l . S o e d i n . (ロシア), 1996 年, 第 7 号, p. 975-977、を参考にして製造することができる。これらの文献の方法にならえば、3' 位と 5' 位を選択的に保護したものが得られる。

式 [2] で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤としては、
10 トリフルオロメタンスルホニルフルオライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$)、トリフルオロメタンスルホニルクロライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$) が挙げられる。その中でもトリフルオロメタンスルホニルフルオライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$) が好ましく、特にトリフルオロメタンスルホニルフルオライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$) がより好ましい。

式 [2] で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤の使用量としては、式 [1] で示される $1-\beta-\text{D}-\text{アラビノフラノシルウラシル}$ の 3', 5' - 水酸基保護体 1 モルに対して 1 モル以上使用すればよ
20 く、通常は 1 ~ 20 モルが好ましく、特に 1 ~ 10 モルがより好ましい。

有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ n -アブチルアミン、ジメチルラウリルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ジ
25 メチルベンジルアミン、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセ-7-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、ピリジン、

2, 4-ルチジン、2, 5-ルチジン、2, 6-ルチジン、3, 4-ルチジン、3, 5-ルチジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、イミダゾール、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。その中でもトリエチルアミンおよびピリジンが好ましく、特にトリエチルアミンが
5 より好ましい。

有機塩基の使用量としては、式 [1] で示される 1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの 3', 5'-水酸基保護体 1 モルに対して通常 1 モル以上使用すればよく、2~20 モルが好ましく、特に 3~10 モルがより好ましい。

10 反応溶媒としては、特に使用しなくても反応を行うことはできるが、使用することが好ましい。かかる反応溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル系、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系、アセトニトリル、
15 プロピオニトリル等のニトリル系、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。その中でもトルエン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリルおよびジメチルスルホキシドが好ましく、特に塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて使用
20 25 することができる。

反応溶媒の使用量としては、式 [1] で示される 1- β -D-アラ

ビノフラノシルウラシルの 3', 5' - 水酸基保護体 1 モルに対して通常 0. 1 L 以上使用すればよく、0. 1 ~ 2.0 L が好ましく、特に 0. 1 ~ 1.0 L がより好ましい。

温度条件としては、通常、-100 ~ +50 °C であり、-80 ~ +20 °C が好ましく、特に -60 ~ -10 °C がより好ましい。式 [2] で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤の内、トリフルオロメタンスルホニルフルオライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$) を使用して沸点 (-21 °C) 以上の温度条件で反応を行う場合には耐圧反応容器を使用することができる。

反応時間としては、通常 0. 1 ~ 2.4 時間であるが、基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

後処理としては、特に制限はないが、通常は反応終了液に水、炭酸水素ナトリウム水溶液または食塩水等を加え、トルエン、塩化メチレンまたは酢酸エチル等の有機溶媒で抽出し、回収有機層を水または食塩水等で洗浄し、無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥し、濾過し、濃縮し、真空乾燥し、粗生成物を得ることができる。必要に応じて粗生成物を活性炭処理または再結晶等の精製操作に付すことにより、目的の式 [3] で示される 2' - トリフレート体を高い化学純度で得ることができる。しかしながら本 2' - トリフレート体は反応性が高いため、後処理操作を行い系外に単離することなく、反応終了液に直接、「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤を加えて、第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程と第二工程のフッ素化工程をワンポットの反応として行うことが有効である。さらに有機塩基と「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤の存在下、式

[2] で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤を加えて、第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程と第二工程のフッ素化工程をワンポットの反応として行うことも有効である。また式[2]で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤としてトリフルオロメタンスルホニルフルオライド ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$) を用いた場合には、反応の進行に伴い「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」を副生するが、引き続くフッ素化反応は殆ど進行せず、新たに「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤を加える必要がある。

10 次に第二工程のフッ素化工程について詳細に説明する。第二工程のフッ素化工程は、第一工程で得られた、式[3]で示される2'－トリフレート体を「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤と反応させることにより達する。

「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤における有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリn-ブチルアミン、ジメチルラウリルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ジメチルベンジルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウニデセ-7-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン、ピリジン、2, 4-ールチジン、2, 5-ールチジン、2, 6-ールチジン、3, 4-ールチジン、3, 5-ールチジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、イミダゾール、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。その中でもトリエチルアミンおよびピリジンが好ましく、特にトリエチルアミンがより好ましい。

フッ素化剤における有機塩基とフッ化水素酸のモル比としては、通常、100:1～1:100の範囲であり、50:1～1:50の範

囲が好ましく、特に 25 : 1 ~ 1 : 25 の範囲がより好ましい。さらにアルドリッヂ (Aldrich, 2003-2004 総合カタログ) から市販されている、「トリエチルアミン 1 モルとフッ化水素酸 3 モルからなる錯体 ((C₂H₅)₃N · 3 HF)」および、「ピリジン約 30% (約 10 モル%) とフッ化水素酸約 70% (約 90 モル%) からなる錯体 (商品名: ~10 モル% C₅H₅N · ~90 モル% HF)」を使用するのが極めて便利である。

「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤の使用量としては、式 [3] で示される 2' - トリフォレート体 1 モルに対して通常 1 モル以上使用すればよく、1 ~ 20 モルが好ましく、特に 1 ~ 10 モルがより好ましい。

反応溶媒としては、特に使用しなくても反応を行うことはできるが、使用することが好ましい。かかる反応溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、15 ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル系、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。その中でもトルエン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリルおよびジメチルスルホキシドが好ましく、特に塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて使用

することができる。

反応溶媒の使用量としては、式 [3] で示される 2' - トリフレート体 1 モルに対して通常 0.1 L 以上使用すればよく、0.1 ~ 20 L が好ましく、特に 0.1 ~ 10 L がより好ましい。

5 温度条件としては、通常 -100 ~ +100 °C であり、-80 ~ +80 °C が好ましく、特に -60 ~ +60 °C がより好ましい。

反応時間としては、通常 0.1 ~ 120 時間であるが、基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原 10 料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

後処理としては、特に制限はないが、通常は反応終了液に水、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液または食塩水等を加え、トルエン、塩化メチレンまたは酢酸エチル等の有機溶媒で抽出し、回収有機層を水または食塩水等で洗浄し、無水硫酸ナトリウムまたは無 15 水硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥し、濾過し、濃縮し、真空乾燥し、粗生成物を得ることができる。必要に応じて粗生成物を活性炭処理または再結晶等の精製操作に付すことにより、目的の式 [4] で示される 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - 水酸基保護体を高い化学純度で得ることができる。

20 次に第三工程の脱保護化工程について詳細に説明する。第三工程の脱保護化工程は、第二工程で得られた、式 [4] で示される 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - 水酸基保護体を脱保護化剤と反応させることにより達する。

25 脱保護化反応は脱保護化剤に酸触媒を使用することが好ましく、アルコール系の反応溶媒中で行うことが好ましい。

酸触媒としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホ

ン酸、p-トルエンスルホン酸、P P T S (ピリジニウムp-トルエンスルホネート)、10-カンファースルホン酸等の有機酸、Amberlyst H-15、Dowex 50W-X8等のイオン交換樹脂、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸が挙げられる。その中で5も酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸および硫酸が好ましく、特にp-トルエンスルホン酸および硫酸がより好ましい。

酸触媒の使用量としては、式[4]で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3', 5'-水酸基保護体通常、1モルに対して触媒量以上使用すればよく、0.01~100モルが好ましく、特に10 0.03~50モルがより好ましい。

反応溶媒としては、アルコール系の反応溶媒を使用することが好ましく、かかる反応溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-ブロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等が挙げられる。その中で15もメタノール、エタノール、n-ブロパノールおよびn-ブタノールが好ましく、特にメタノール、エタノールおよびn-ブロパノールがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて使用することができる。

反応溶媒の使用量としては、式[4]で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3', 5'-水酸基保護体1モルに対して通常20 0.1L以上使用すればよく、0.1~20Lが好ましく、特に0.1~10Lがより好ましい。

温度条件としては、通常、-20~+100°Cであり、-10~+80°Cが好ましく、特に0~+60°Cがより好ましい。

反応時間としては、通常、0.1~48時間であるが、基質および反応条件により異なるため、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原25

料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

後処理としては、特に制限はないが、通常は反応終了液に有機塩基または無機塩基を加え、アルコール系の反応溶媒を濃縮することにより、目的の式 [9] で示される 2'-デオキシー-2'-フルオロウリジンの粗生成物を得ることができる。第四工程のアセチル化反応は、本粗生成物をアセチル化剤と反応させることにより、十分良好に進行する。

次に第四工程のアセチル化工程について詳細に説明する。第四工程のアセチル化工程は、第三工程で得られた、式 [9] で示される 2'-デオキシー-2'-フルオロウリジンを有機塩基の存在下、アセチル化剤と反応させることにより達する。

アセチル化剤としては、無水酢酸、アセチルフルオライド、アセチルクロライド、アセチルプロマイド等が挙げられる。その中でも無水酢酸、アセチルクロライドおよびアセチルプロマイドが好ましく、特に無水酢酸およびアセチルクロライドがより好ましい。

アセチル化剤の使用量としては、式 [9] で示される 2'-デオキシー-2'-フルオロウリジン 1 モルに対して、通常 2 モル以上使用すればよく、2 ~ 20 モルが好ましく、特に 2 ~ 10 モルがより好ましい。

有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ *n*-ブチルアミン、ジメチルラウリルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ジメチルベンジルアミン、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセ-7-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン、ピリジン、2, 4-ルチジン、2, 5-ルチジン、2, 6-ルチジン、3, 4-ルチジン、3, 5-ルチジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、イ

ミダゾール、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。その中でもトリエチルアミンおよびピリジンが好ましく、特にピリジンがより好ましい。

有機塩基の使用量としては、式 [9] で示される $2',2'$ -デオキシ- $2',2'$ -フルオロウリジン 1 モルに対して通常 2 モル以上使用すればよし、2~20 モルが好ましく、特に 2~10 モルがより好ましい。

反応溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル系、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。その中でもトルエン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリルおよびジメチルスルホキシドが好ましく、特に塩化メチレンおよびN,N-ジメチルホルムアミドがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて使用することができる。またアセチル化剤と有機塩基を過剰量用いて反応溶媒を兼ね合わせることもできる。

温度条件としては、通常-20~+100°Cであり、-10~+80°Cが好ましく、特に0~+60°Cがより好ましい。

反応時間としては、通常、0.1~48 時間であるが、反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料が殆ど消失

した時点を終点とすることが好ましい。

後処理としては、特に制限はないが、通常は反応終了液中の過剰に使用したアセチル化剤および有機塩基と反応溶媒を濃縮し、濃縮残渣に水を加え、析出した結晶を濾過し、水、またはトルエン、塩化メチレンまたは酢酸エチル等の有機溶媒で洗浄し、真空乾燥することにより、目的の式 [10] で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体の粗結晶を得ることができる。

次に第五工程の再結晶精製工程について詳細に説明する。第五工程の再結晶精製工程は、第四工程で得られた、式 [10] で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体の粗結晶を再結晶精製することにより達する。

再結晶溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチル i-ブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。その中でも n-ヘキサン、n-ヘプタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールおよび水が好ましく、特に n-ヘプタン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールおよび水がより好ましい。これらの再結晶溶媒は単独ま

たは組み合わせて使用することができる。

再結晶溶媒の使用量としては、式 [10] で示される 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体の粗結晶 1 g に対して、通常 1 m l 以上使用すればよく、1 ~ 1 0 0 m l が好ましく、特に 1 ~ 5 0 m l がより好ましい。

本再結晶精製においては、種結晶を加えることにより円滑に且つ効率良く結晶を析出させることができる。種結晶の使用量としては、式 [10] で示される 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体の粗結晶 1 g に対して通常 0. 0 0 0 1 g 以上使用すればよく、0. 0 0 0 1 ~ 0. 1 g が好ましく、特に 0. 0 0 1 ~ 0. 0 5 g がより好ましい。

温度条件としては、使用する再結晶溶媒の沸点および凝固点により適宜決めることができ、通常は約 3 0 ℃ から再結晶溶媒の沸点付近の温度で精製前の粗結晶を溶解し、静置下または攪拌下、徐々に降温しながら結晶を析出させ、最終的には - 2 0 ℃ ~ 室温 (2 5 ℃) まで冷却する。^

本再結晶精製においては、析出した結晶の化学純度が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高い化学純度の式 [10] で示される 2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体を得ることができる。また本再結晶操作を繰り返すことにより、さらに高い化学純度のものを得ることができる。また精製前の粗結晶を再結晶溶媒に溶解した溶液を活性炭処理することにより脱色することもできる。

精製時間としては、通常、0. 1 ~ 1 2 0 時間であるが、精製条件により異なるため、析出した結晶の化学純度および結晶の析出量をモニター分析して高い化学純度で収率良く回収できた時点を終点とすることが好ましい。

最後に第六工程の脱アセチル化工程について詳細に説明する。第六工程の脱アセチル化工程は、第五工程で得られた、高い化学純度の式 [10] で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体を脱アセチル化剤と反応させることにより達する。

5 脱アセチル化反応は脱アセチル化剤に酸触媒または塩基を使用することが好ましく、アルコール系の反応溶媒中で行うことが好ましい。

酸触媒としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、P P T S (ピリジニウム p-トルエンスルホネート)、10-カンファースルホン酸等の有機酸、A m b e r l y s t H-15、Dowex 50W-X8 等のイオン交換樹脂、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸が挙げられる。その中でも酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸および硫酸が好ましく、特に p-トルエンスルホン酸および塩酸がより好ましい。

15 酸触媒の使用量としては、式 [10] で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体の高純度品 1 モルに対して触媒量以上使用すればよく、通常は 0.01 ~ 100 モルが好ましく、特に 0.03 ~ 50 モルがより好ましい。

塩基としては、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、20 i-プロピルアミン、n-ブチルアミン、i-ブチルアミン、sec-ブチルアミン、tert-ブチルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、シクロヘキシルアミン等の炭素数 1 から 6 の低級アルキル一級アミン、アンモニア等が挙げられる。その中でもメチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、n-ブチルアミンおよびアンモニアが好ましく、特にメチルアミン、エチルアミンおよびアンモニアがより好ましい。

塩基の使用量としては、式 [10] で示される 2'-デオキシ-2'

ーフルオロウリジンの 3', 5' -ジアセチル体の高純度品 1 モルに対して、通常 2 モル以上使用すればよく、2 ~ 200 モルが好ましく、特に 2 ~ 100 モルがより好ましい。

反応溶媒としては、アルコール系の反応溶媒を使用することが好ましく、かかる反応溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-ブロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等が挙げられる。その中でもメタノール、エタノール、n-プロパノールおよびn-ブタノールが好ましく、特にメタノール、エタノールおよびn-プロパノールがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて使用することができる。

反応溶媒の使用量としては、式 [10] で示される 2' -デオキシ -2' -フルオロウリジンの 3', 5' -ジアセチル体の高純度品 1 モルに対して、通常 0.1 L 以上使用すればよく、0.1 ~ 20 L が好ましく、特に 0.1 ~ 10 L がより好ましい。

温度条件としては、通常 -20 ~ +100 °C であり、-10 ~ +80 °C が好ましく、特に 0 ~ +60 °C がより好ましい。使用する塩基の沸点以上の温度条件で反応を行う場合には耐圧反応容器を使用することができる。

反応時間としては、通常 0.1 ~ 120 時間であるが、反応条件により異なるため、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

後処理としては、特に制限はないが、通常は反応終了液中の過剰に使用した酸触媒および塩基と反応溶媒を濃縮し、高純度な白色結晶性粉末を収率良く回収することができる。必要に応じて高純度な白色結晶性粉末を活性炭処理または再結晶等の精製操作に付すことにより、

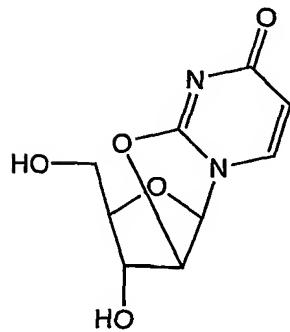
目的の式 [9] で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンをさらに高い化学純度で得ることができる。特に塩基としてアンモニアを使用した場合に副生するアセトアミドは再結晶精製により効率的に除くことができる。本再結晶精製は第五工程の再結晶精製工程を参考にして同様に行うことができる。この場合に、式 [10] で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体の粗結晶を、式 [9] で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの高純度な白色結晶性粉末に読み替えて行う。

以下、実施例により本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[参考例 1]

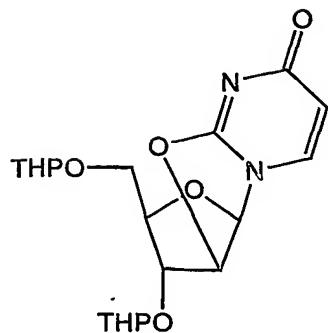
出発原料である 1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの
3', 5' - 水酸基保護体の製造

ガラス製反応容器に、下記式

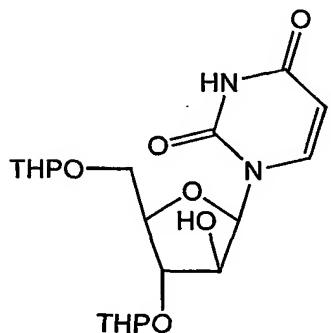


15

で示される 2, 2' - アンヒドロウリジン 50.00 g (0.221
mol, 1 eq)、N, N - ジメチルホルムアミド 320 mL と 3,
4 - ジヒドロ - 2H - ピラン 129.08 g (1.534 mol, 6.
94 eq) を加え、0 °C に冷却し、p - トルエンスルホン酸 - 一水和
20 物 25.60 g (0.135 mol, 0.61 eq) を加え、室温で
18 時間 50 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分
析したところ、変換率が 98.1 % で、下記式



で示される 2,2'-アシヒドロウリジンの 3',5'-水酸基保護体が生成していることを確認した。反応終了液にトリエチルアミン 13.07 g (0.129 mol, 0.58 eq) を加え、0°C に冷却し、5 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 230 ml (0.460 mol, 2.08 eq) を加え、室温で 2 時間 15 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 98.7% で、下記式

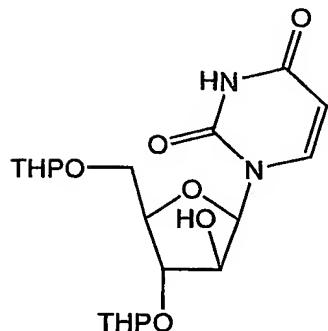


で示される 1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの 3',5'-水酸基保護体が生成していることを確認した。反応終了液に酢酸 29.37 g (0.489 mol, 2.21 eq) と水 200 ml を加え、酢酸エチル 250 ml で抽出した。回収水層はさらに酢酸エチル 150 ml で 2 回抽出した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮し、少量のトルエンで 3 回共沸し、上記式で示される 1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの 3',5'-水酸基保護体の粗生成物 196.12 g を得た。粗生成物の回収量は理論収率の重量 91.15 g を超えていた。

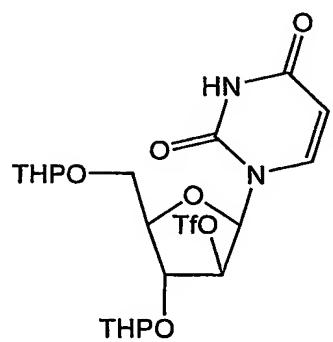
[実施例 1]

第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程と
第二工程のフッ素化工程

SUS 製耐圧反応容器に、[参考例 1] で製造した、下記式



で示される $1 - \beta - D -$ アラビノフラノシリラシルの $3'$ ， $5'$ - 水酸基保護体の粗生成物 142.90 g (0.145 mol とする、 1 eq)、 N, N -ジメチルホルムアミド 290 mL とトリエチルアミン 87.12 g (0.861 mol 、 5.94 eq) を加え、内温を
10 -54°C に冷却し、トリフルオロメタンスルホニルフ禄オライド 45.00 g (0.296 mol 、 2.04 eq) を加え、攪拌しながら 2 時間 30 分かけて -20°C まで昇温した。反応終了液を $^{19}\text{F-NMR}$ で分析したところ、下記式

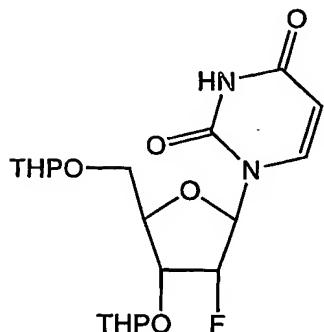


15 で示される $2'$ - トリフレート体が生成していることを確認した。 $2'$ - トリフレート体の $^{19}\text{F-NMR}$ スペクトルを下に示す。

$^{19}\text{F-NMR}$ (基準物質: C_6F_6 、溶媒: CDCl_3)、 δ ppm: 8

7. 06, 87. 09, 87. 17, 87. 20.

反応終了液に-20°Cで($C_2H_5)_3N \cdot 3HF$ 118.00g (0.732 mol, 5.05 eq)を加え、室温で62時間45分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率
5 が>99%で、下記式



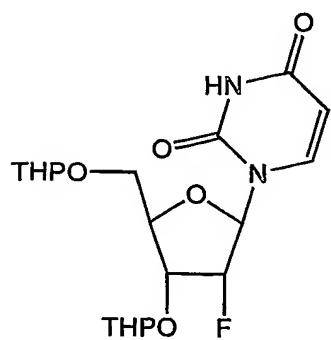
で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3',5'-水酸基保護体が生成していることを確認した。反応終了液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。回収水層はさらに酢酸エチルで抽出した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮し、上記式で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3',5'-水酸基保護体の粗生成物 177.18 gを得た。粗生成物の回収量は理論収率の重量 60.09 g を超えていた。2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3',5'-水酸基保護体の¹⁹F-NMRスペクトルを下に示す。

¹⁹F-NMR (基準物質: C_6F_6 , 溶媒: $CDCl_3$)、 δ ppm: -43.13 (dt, 51.9 Hz, 15.4 Hz), -42.50 (dt, 51.5 Hz, 15.4 Hz), -37.62 (dt, 51.5 Hz, 15.0 Hz), -37.55 (dt, 51.9 Hz, 15.0 Hz).

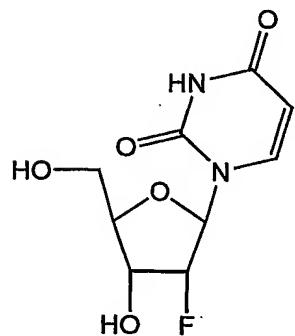
[実施例 2]

第三工程の脱保護化工程と第四工程のアセチル化工程

ガラス製反応容器に、[実施例 1] で製造した、下記式



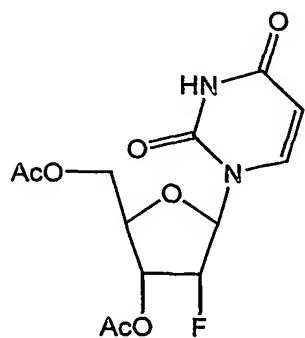
で示される 2'-デオキシー-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-水酸基保護体の粗生成物 177.18 g (0.145 mol) とする、1
5 eq)、メタノール 150 ml と p-トルエンスルホン酸・一水和物
13.80 g (0.073 mol, 0.50 eq) を加え、室温で 1
6 時間 30 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析
したところ、変換率が 99.0 % で、下記式



10 で示される 2'-デオキシー-2'-フルオロウリジンが生成している
ことを確認した。反応終了液にピリジン 6.88 g (0.087 mol
1、0.60 eq) を加え、減圧下濃縮し、上記式で示される 2'-
デオキシー-2'-フルオロウリジンの粗生成物を得た。

ガラス製反応容器に粗生成物全量を加え、0 °C に冷却し、ピリジン
15 6.8.46 g (0.865 mol, 5.97 eq) と無水酢酸 54.
10 g (0.530 mol, 3.66 eq) を加え、室温で 19 時間
10 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したと

ころ、変換率が > 99 % で、下記式



で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体が生成していることを確認した。反応終了液を 50 °C で減圧下濃縮し、濃縮残査に水 80 ml を加え、析出した結晶を濾過し、酢酸エチル 20 ml で洗浄し、真空乾燥し、上記式で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体の粗結晶 58.00 g を得た。粗結晶の回収量は理論収率の重量 47.89 g を超えていた。粗結晶を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 90.17 % であった。2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体の ¹H, ¹⁹F-NMR スペクトルを下に示す。

¹H-NMR (基準物質: TMS, 溶媒: DMSO-D₆)、δ ppm: 1.96 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.08 (dd, 5.6 Hz, 12.0 Hz), 4.19 (ddd, 2.4 Hz, 5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, 2.4 Hz, 12.0 Hz, 1H), 5.18 (ddd, 5.2 Hz, 8.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.46 (ddd, 2.0 Hz, 5.2 Hz, 5.2 Hz, 52.4 Hz, 1H), 5.61 (d, 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, 2.0 Hz, 22.6 Hz, 1H), 7.64 (d, 8.0 Hz, 1H), 11.41 (br, 1H).

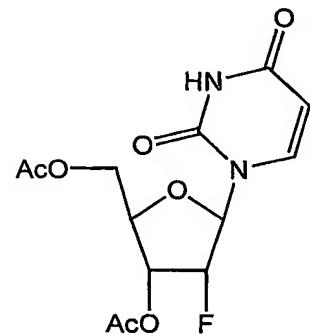
¹⁹F-NMR (基準物質: C₆F₆, 溶媒: DMSO-D₆)、δ ppm:

— 3 5 . 3 4 (d t , 5 1 . 9 H z , 2 1 . 4 H z).

[実施例 3]

第五工程の再結晶精製工程

ガラス製反応容器に、[実施例 2] で製造した、下記式



で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3' , 5' - ジアセチル体の粗結晶 58.00 g 、メタノール 330 ml と水 120 ml を加え、還流条件下で加熱溶解し、攪拌しながら室温まで降温した。析出した結晶を濾過し、メタノールで洗浄し、真空乾燥し、上記式で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3' , 5' - ジアセチル体の高純度品 33.48 g を得た。1 - β - D - アラビノフランノシルウラシルの 3' , 5' - 一水酸基保護体の粗生成物から 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3' , 5' - ジアセチル体の高純度品までのトータル収率は 70 % であった (理論収率の重量 47.15 89 g)。高純度品を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 99.49 % であった。

再度、高純度品 33.48 g をメタノール 200 ml と水 100 ml から同様に再結晶精製したところ、さらに高純度の上記式で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3' , 5' - ジアセチル体 31.51 g を得た。二回目再結晶精製の回収率は 94 % であった。1 - β - D - アラビノフランノシルウラシルの 3' , 5' - 一水酸基保護体の粗生成物から 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3' ,

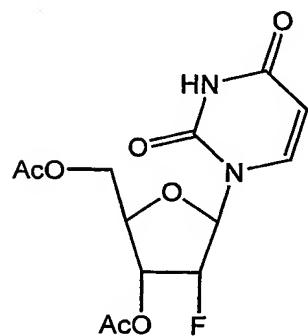
5' - ジアセチル体の二回目再結晶品までのトータル収率は 66% であった（理論収率の重量 47.89 g）。二回目再結晶品を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 99.95% であった。

5

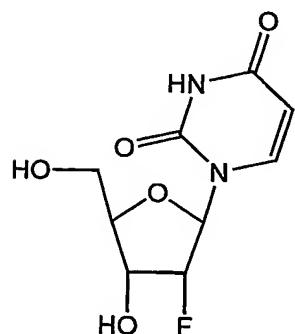
[実施例 4]

第六工程の脱アセチル化工程

SUS 製耐圧反応容器に、[実施例 3] で製造した、下記式



で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体の二回目再結晶品 5.00 g (15.14 mmol, 1 eq)、メタノール 50 ml とアンモニア 12.89 g (756.90 mmol, 49.99 eq) を加え、室温で 6 時間 30 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 99.9% で、下記式



15

で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンが生成していることを確認した。

反応終了液を減圧下濃縮し、高純度な白色結晶性粉末 6.77 g を得た。ガラス製反応容器に、高純度な白色結晶性粉末 6.77 g、i-プロパノール 70 ml と n-ヘプタン 3 ml を加え、還流条件下で加熱溶解し、攪拌しながら室温まで降温した。析出した結晶を濾過し、i-プロパノールで洗浄し、真空乾燥し、上記式で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンのさらに高純度な白色結晶性粉末 3.10 g を得た。脱アセチル化反応と再結晶精製のトータル収率は 83 % であった。1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの 3', 5'-水酸基保護体の粗生成物から 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの再結晶品までのトータル収率を換算すると 55 % であった。再結晶品を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 99.84 % であった。2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの ^1H , ^{19}F -NMR スペクトルを下に示す。

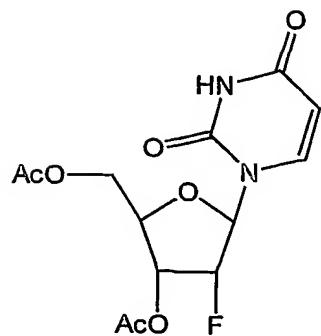
^1H -NMR (基準物質: TMS, 溶媒: DMSO-D₆)、 δ ppm: 15 3.57 (d, 12.8 Hz, 1H), 3.75 (d, 12.8 Hz, 1H), 3.86 (d, 7.6 Hz, 1H), 4.13 (ddd, 4.4 Hz, 7.6 Hz, 20.8 Hz, 1H), 5.02 (ddd, 2.0 Hz, 4.4 Hz, 53.2 Hz, 1H), 5.20 (br-t, 1H), 5.61 (br, 1H), 5.61 (dd, 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, 2.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 7.91 (d, 8.0 Hz, 1H), 11.38 (br-d, 1H).
 ^{19}F -NMR (基準物質: C₆F₆, 溶媒: DMSO-D₆)、 δ ppm: -39.77 (dt, 51.5 Hz, 18.4 Hz).

[実施例 5]

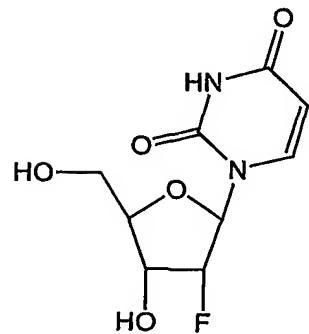
25

第六工程の脱アセチル化工程

ガラス製反応容器に、[参考例 1] および [実施例 1] から [実施例 3] を参考にして同様に製造した、下記式



で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-ジアセチル体の高純度品 199.00 g (0.603 mol, 1 eq, HPLC 純度 99.60 %) とメタノール 4020 ml を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。内温を 55 °C に冷却し、2.11 M 塩酸メタノール 200 ml (0.422 mol, 0.70 eq) を加え、45 °C で 19 時間攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が > 99.5 % で、下記式



で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンが生成していることを確認した。反応終了液を濾過し、減圧下濃縮し、高純度な白色結晶性粉末 196.38 g を得た。ガラス製反応容器に、高純度な白色結晶性粉末 196.38 g、i-プロパノール 900 ml と n-ヘプタン 300 ml を加え、50 °C で 30 分間加熱攪拌洗浄し、室温まで降温した。析出した結晶を濾過し、真空乾燥し、上記式で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンのさらに高純度な白色結晶性粉末 137.51 g を得た。脱アセチル化反応と加熱攪拌洗浄の

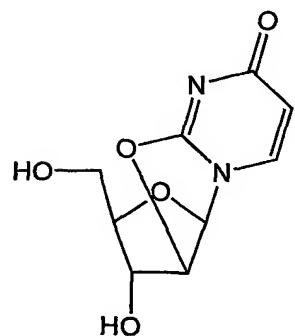
トータル収率は 9.3 % であった。加熱攪拌洗浄品を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 99.50 % であった。2'-デオキシー-2' -フルオロウリジンの ¹H, ¹⁹F - NMR スペクトルは [実施例 4] に示したものと同様であった。

5

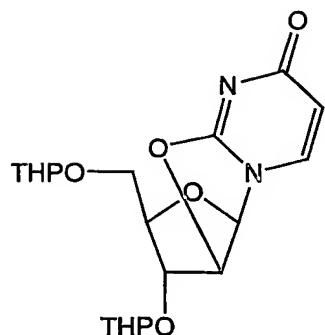
[参考例 2]

出発原料である 1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの
3', 5' - 水酸基保護体の製造

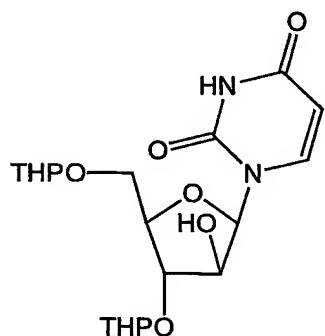
ガラス製反応容器に、N, N - ジメチルホルムアミド 700 mL と
3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン 235.00 g (2.794 mol, 10 4.00 eq) を加え、0°C に冷却し、p - トルエンスルホン酸 - 一
水和物 80.00 g (0.421 mol, 0.60 eq) を加え、さ
らに同温度にて、下記式



で示される 2', 2' - アンヒドロウリジン 158.00 g (0.69 1.9 mol, 1 eq) を加え、室温で 15 時間 35 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 99.3 % で、下記式



で示される 2', 2'-アシヒドロウリジンの 3', 5'-水酸基保護体が生成していることを確認した。反応終了液を 0 °C に冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 360 ml (1.800 mol, 2.58 eq) 5 を加え、室温で 1 時間 55 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 98.7% で、下記式



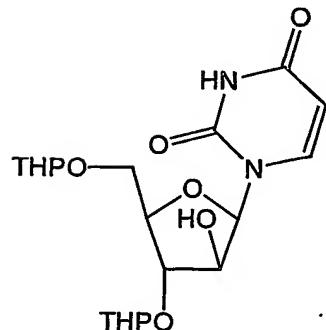
で示される 1-β-D-アラビノフラノシリウラシルの 3', 5'-水酸基保護体が生成していることを確認した。反応終了液に酢酸 89. 10 17 g (1.485 mol, 2.12 eq) を加え、酢酸エチル 45 0 ml で抽出した。回収水層はさらに酢酸エチル 200 ml で抽出した。回収有機層は、減圧下濃縮し、上記式で示される 1-β-D-アラビノフラノシリウラシルの 3', 5'-水酸基保護体の粗生成物 4 79.94 g を得た。粗生成物の回収量は理論収率の重量 288.2 15 9 g を超えていた。

[実施例 6]

第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程と

第二工程のフッ素化工程

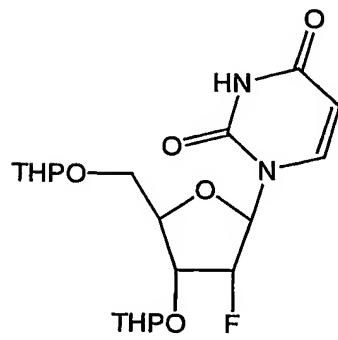
SUS製耐圧反応容器に、[参考例2]で製造した、下記式



で示される $1 - \beta - D - \text{アラビノフラノシリラシル}$ の $3', 5'$ - 水

5 酸基保護体の粗生成物 479.94 g (0.699 mol とする、 1 eq)、アセトニトリル 880 mL とトリエチルアミン 428.34 g (4.233 mol 、 6.06 eq) を加え、 0°C に冷却し、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ 451.00 g (2.797 mol 、 4.00 eq) を加え、さらに冷却し、内温 $-23 \sim -45^\circ\text{C}$ にて、トリフルオロメ

10 タンスルホニルフルオライド 191.00 g (1.256 mol 、 1.80 eq) を加え、室温で 110 時間 55 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 99.8% で、下記式

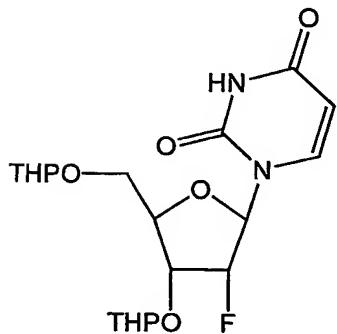


15 で示される $2' - \text{デオキシ} - 2' - \text{フルオロウリジン}$ の $3', 5'$ - 水酸基保護体が生成していることを確認した。炭酸カリウム 350.0 g (2.532 mol 、 3.62 eq) を水 3000 mL に溶解し、

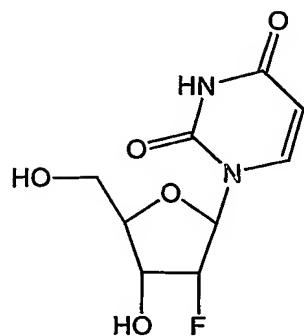
酢酸エチル 800 ml を加えて調製した二相系溶液に、反応終了液を攪拌しながら加え、酢酸エチルで抽出した。回収水層はさらに酢酸エチル 500 ml で抽出した。回収有機層は、減圧下濃縮し、上記式で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-水酸基保護体の粗生成物 794.54 g を得た。粗生成物の回収量は理論収率の重量 289.69 g を超えていた。2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-水酸基保護体の ^{19}F -NMR スペクトルは【実施例 1】に示したものと同様であった。

[実施例 7]

10 第三工程の脱保護化工程と第四工程のアセチル化工程
ガラス製反応容器に、【実施例 6】で製造した、下記式

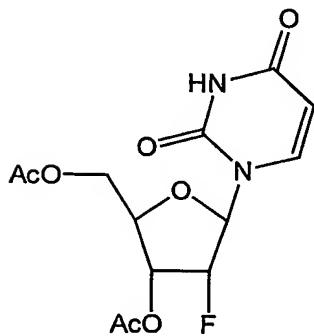


で示される 2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの 3', 5'-水酸基保護体の粗生成物 794.54 g (0.699 mol とする、1
15 eq)、メタノール 700 ml と p-トルエンスルホン酸・一水和物 66.60 g (0.350 mol、0.50 eq) を加え、室温で 40 時間 30 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 100 % で、下記式



で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンが生成していることを確認した。反応終了液にピリジン 88.02 g (1.113 mol、1.59 eq) を加え、減圧下濃縮し、上記式で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの粗生成物を得た。

ガラス製反応容器に粗生成物全量を加え、ピリジン 489.00 g (6.182 mol、8.84 eq) を加え、0°C に冷却し、無水酢酸 541.00 g (5.299 mol、7.58 eq) を加え、室温で 40 分攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が 96.6% で、下記式



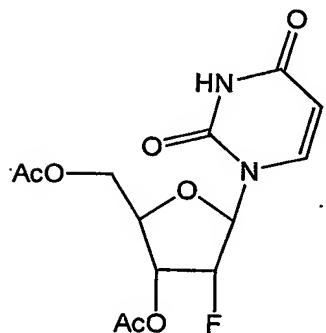
で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - デジアセチル体が生成していることを確認した。反応終了液を減圧下濃縮し、濃縮残査を 0°C に冷却し、水 160 ml と酢酸エチル 160 ml を加え、同温度にて攪拌し、析出した結晶を濾過し、真空乾燥し、上記式で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - デジアセチル体の粗結晶 175.36 g を得た。2, 2' - アンヒド

ロウリジンから 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5', - ジアセチル体の粗結晶までのトータル収率は 76 % であった (理論収率の重量 230.86 g)。粗結晶を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 96.90 % であった。2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5', - ジアセチル体の ¹H, ¹⁹F - NMR スペクトルは [実施例 2] に示したものと同様であった。

[実施例 8]

第五工程の再結晶精製工程

ガラス製反応容器に、[実施例 7] で製造した、下記式



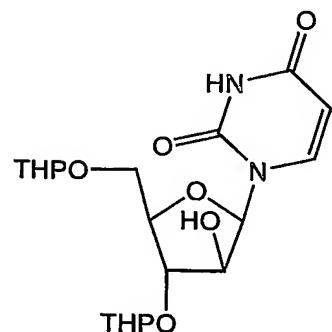
で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5', - ジアセチル体の粗結晶 175.36 g とアセトニトリル 700 ml を加え、還流条件下で加熱溶解し、攪拌しながら室温まで降温した。析出した結晶を濾過し、真空乾燥し、上記式で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5', - ジアセチル体の高純度品 143.22 g を得た。2, 2' - アンヒドロウリジンから 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5', - ジアセチル体の高純度品までのトータル収率は 62 % であった (理論収率の重量 230.86 g)。高純度品を液体クロマトグラフィーで分析したところ、HPLC 純度が 99.80 % であった。

[実施例 9]

第一工程のトリフルオロメタンスルホニル化工程と

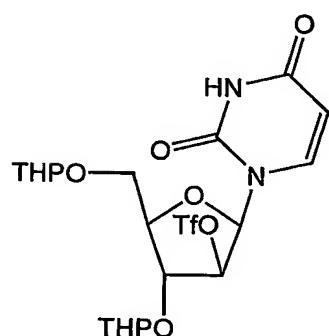
第二工程のフッ素化工程

ガラス製反応容器に、[参考例 1] を参考にして同様に製造した、下記式



5 で示される $1 - \beta - D - \text{アラビノフラノシリラシル}$ の $3', 5'$ - 一水酸基保護体の粗生成物 0.412 g (0.999 mmol) とする、 1 eq)、 $N, N - \text{ジメチルホルムアミド}$ 5 mL とトリエチルアミン 0.799 g (7.896 mmol 、 7.90 eq) を加え、 -78°C に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.335 g (1.187 mmol 、 1.19 eq) を加え、 -78°C で 10 分間攪拌した。

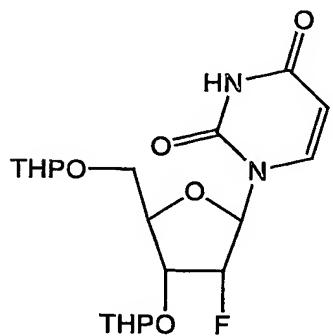
10 反応終了液を $^{19}\text{F} - \text{NMR}$ で分析したところ、下記式



で示される $2' - \text{トリフレート}$ 体が生成していることを確認した。 $2' - \text{トリフレート}$ 体の $^{19}\text{F} - \text{NMR}$ スペクトルは [実施例 1] に示したものと同様であった。

反応終了液に -78°C で「ピリジン $\sim 30\%$ ($\sim 10\text{ モル\%}$) とフッ化水素酸 $\sim 70\%$ ($\sim 90\text{ モル\%}$) からなる錯体 ($\sim 10\text{ モル\% C}_5$

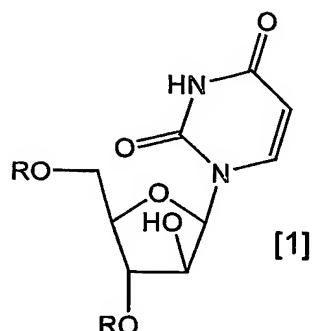
$\text{H}_5\text{N} \cdot \sim 90\text{ モル\% HF})$ 」 0.2 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、変換率が62%で、下記式



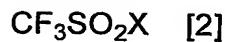
5 で示される2' - デオキシー2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保護体が生成していることを確認した。反応終了液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮し、上記式で示される2' - デオキシー2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保
10 護体の粗生成物 0.816 g を得た。粗生成物の回収量は理論収率の重量 0.414 g を超えていた。そこでカラムクロマトグラフィー(シリカゲル／酢酸エチル: n -ヘキサン = 1 : 1)による精製操作に付し、精製品の正確な重量を測定したところ、精製品 0.324 g を得た。 $1-\beta-D$ -アラビノフラノシリウラシルの3', 5' - 水酸基保
15 護体の粗生成物から2' - デオキシー2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保護体の精製品までのトータル収率は78%であった。 $2'$ - デオキシー2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保護体の ^{19}F -NMRスペクトルは〔実施例1〕に示したものと同様であった。

請求の範囲

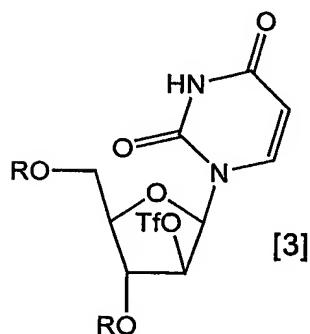
1. 式 [1]



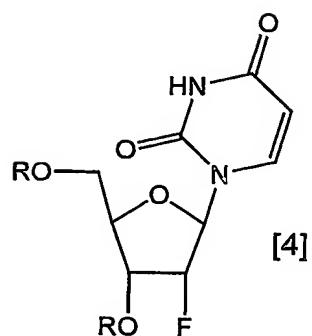
5 [式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される1- β -D-アラビノフラノシルウラシルの3',5'-水酸基保護体を有機塩基の存在下、式 [2]



10 [式中、XはF原子、Cl原子または CF_3SO_3 基を表す]で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応させることにより、式 [3]

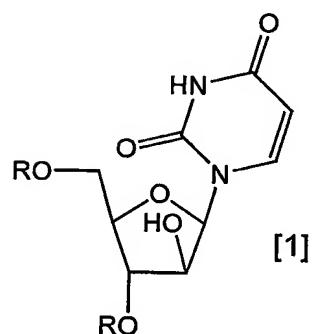


15 [式中、Rは水酸基の保護基を表し、Tfは CF_3SO_2 基を表す]で示される2' - トリフォレート体に変換し、次いで「有機塩基とフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤と反応させることにより、式 [4]



[式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジンの3', 5' - 水酸基保護体を製造する方法。

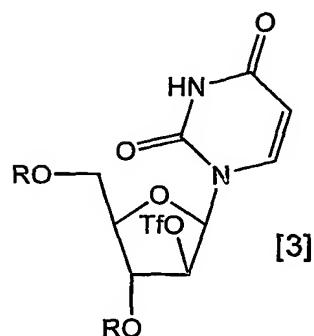
5 2. 式 [1]



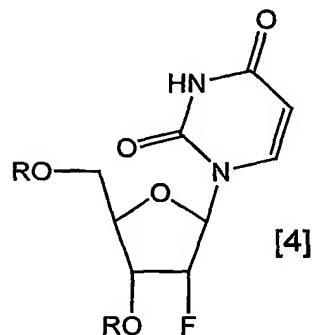
[式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される1 - β - D - アラビノフラノシルウラシルの3', 5' - 水酸基保護体をトリエチルアミンの存在下、式 [5]

10 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$ [5]

で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応させることにより、式 [3]

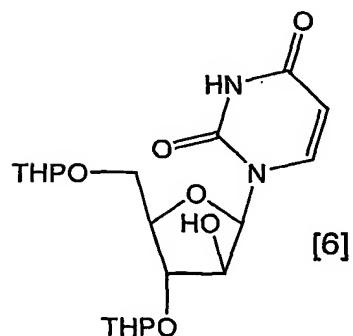


〔式中、Rは水酸基の保護基を表し、Tfは CF_3SO_2 基を表す〕で示される2'－トリフレート体に変換し、次いで「トリエチルアミンとフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤と反応させることにより、式〔4〕



〔式中、Rは水酸基の保護基を表す〕で示される2'－デオキシ－2'－フルオロウリジンの3', 5'－水酸基保護体を製造する方法。

10 3. 式〔6〕



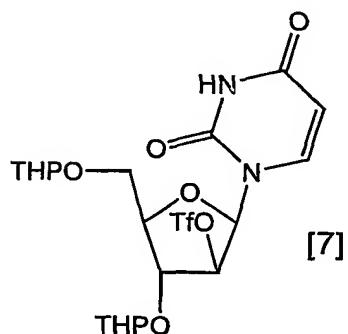
〔式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表す〕で示される1- β

－D－アラビノフラノシリウラシルの3'，5'－水酸基保護体をトリエチルアミンの存在下、式 [5]

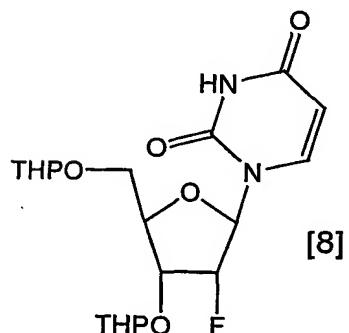
$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{F}$ [5]

で示されるトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応させることによ

り、式 [7]



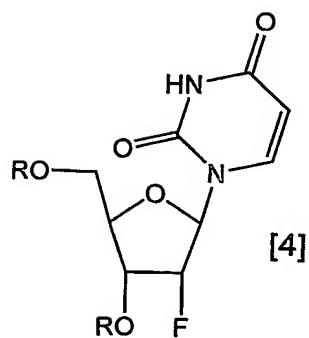
[式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表し、Tfは CF_3SO_2 基を表す]で示される2'－トリフレート体に変換し、次いで「トリエチルアミンとフッ化水素酸からなる、塩または錯体」よりなるフッ素化剤と反応させることにより、式 [8]



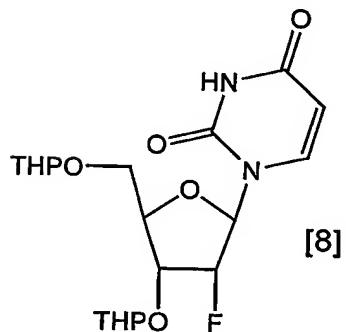
[式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表す]で示される2'－デオキシ－2'－フルオロウリジンの3'，5'－水酸基保護体を製造する方法。

15

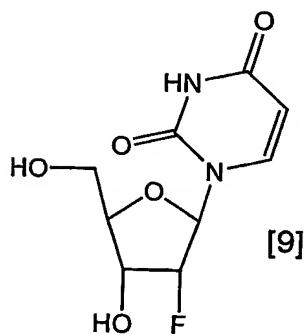
4. 請求項1、請求項2および請求項3の何れかの方法により製造した、式 [4]



[式中、Rは水酸基の保護基を表す]で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3', 5'-水酸基保護体、または式[8]



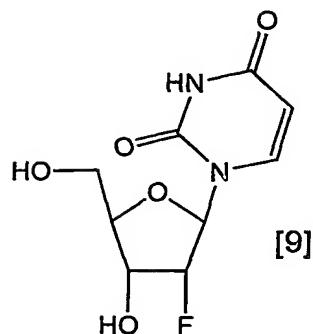
5 [式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表す]で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの3', 5'-水酸基保護体を脱保護化剤と反応させることにより、式[9]



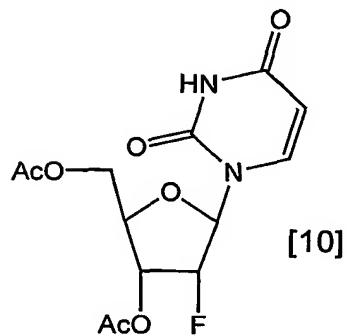
で示される2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンを製造する方法。

10

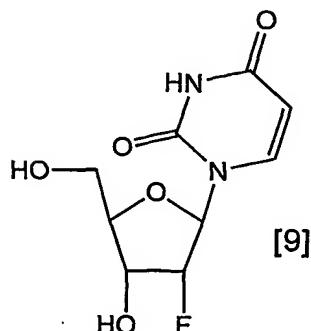
5. 式[9]



で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンを有機塩基の存在下、アセチル化剤と反応させることにより、式 [10]



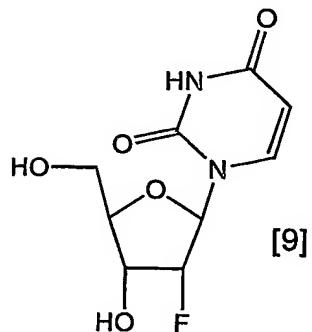
5 [式中、Ac はアセチル基を表す] で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体に変換し、次いで該 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体を再結晶精製し、さらに脱アセチル化剤と反応させることを特徴とする、式 [9]



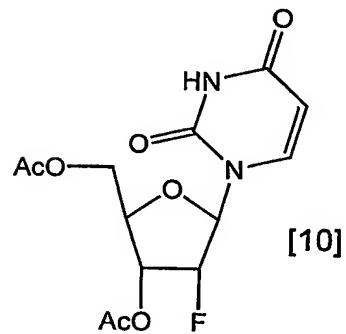
10

で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの精製方法。

6. 請求項 4 の方法により製造した、式 [9]



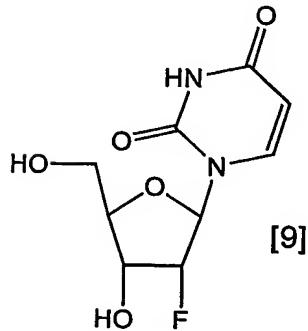
で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンを有機塩基の存在下、アセチル化剤と反応させることにより、式 [10]



5

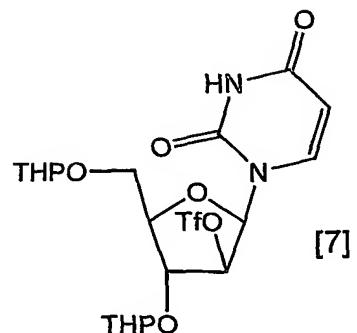
[式中、Ac はアセチル基を表す] で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体に変換し、次いで該 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの 3', 5' - ジアセチル体を再結晶精製し、さらに脱アセチル化剤と反応させることを特徴とする、

10 式 [9]



で示される 2' - デオキシー 2' - フルオロウリジンの精製方法。

7. 式 [7]



[式中、THPはテトラヒドロピラニル基を表し、Tfは CF_3SO_2 基を表す]で示される2' - トリフレート体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H19/067

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H19/067

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Yoshiko SATO et al., "Synthesis and Hypnotic and Anti-Human Immunodeficiency Virus-1 Activities of N3-Substituted 2'-Deoxy-2'-fluorouridines", Chem. Pharm. Bull., Vol.42, 1994, pages 595 to 598	1-7
A	JP 1-272595 A (Central Glass Co., Ltd.), 31 October, 1989 (31.10.89), & US 5013828 A & DE 3913039 A & GB 5013828 A	1-7
A	JP 57-102889 A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 26 June, 1982 (26.06.82), & US 4613666 A & US 4816575 A & DE 3148363 A & GB 2100721 A	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 July, 2004 (12.07.04)	Date of mailing of the international search report 03 August, 2004 (03.08.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005109

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Morio IKEHARA et al., "Studies on Nucleosides and Nucleotides. LXXXIX. Purine Cyclonucleosides. (43) Synthesis and Properties of 2'-Halogeno-2'-deoxyguanosines", Chem.Pharm.Bull., Vol.29, 1981, pages 3281 to 3285	1-7
A	Morio IKEHARA et al., "Studies on Nucleosides and Nucleotides. LXXXVII. Purine Cyclonucleosides. XLII. Synthesis of 2'-deoxy-2'-fluoroguanosines", Chem.Pharm.Bull., Vol.29, 1981, pages 1034 to 1038	1-7

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/005109

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07H19/067

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07H19/067

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI(DIALOG), BIOSIS(DIALOG), CAS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Yoshiko Sato et al., "Synthesis and Hypnotic and Anti-Human Immunodeficiency Virus-1 Activities of N3-Substituted 2'-Deoxy-2'-fluorouridines" Chem. Pharm. Bull., 第42巻, 1994 p. 595-598	1-7
A	JP 1-272595 A (セントラル硝子株式会社) 1989. 10. 31 & US 5013828 A & DE 3913039 A & GB 5013828 A	1-7
A	JP 57-102889 A (東洋醸造株式会社) 1982. 6. 26 & US 4613666 A & US 4816575 A & DE 3148363 A & GB 2100721 A	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 2004

国際調査報告の発送日

03. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4 C 9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名・及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	Morio Ikehara et al., "Studies on Nucleosides and Nucleotide s. LXXXIX. Purine Cyclonucleosides. (43) Synthesis and Proper ties of 2'-Halogeno-2'-deoxyguanosines" Chem. Pharm. Bull., 第29卷, 1981 p. 3281-3285	1-7
A	Morio Ikehara et al., "Studies on Nucleosides and Nucleotide s. LXXXVII. Purine Cyclonucleosides. XLII. Synthesis of 2'-de oxy-2'-fluoroguanosines" Chem. Pharm. Bull., 第29卷, 1981 p. 1034-1038	1-7